



НОВАЯ ЭРА С МЕЛАТОНИНОМ (Обзор Литературы)

1. Бабажанова Умида

Тажимуратовна

2. Рузиева Лола Олимовна

Received 2nd Oct 2023,
Accepted 19th Oct 2023,
Online 6nd Nov 2023

ALFRAGANUS UNIVERSITY^{1,2}

Annotation:

Нервная система - это морфологически и функционально очень сложная система, основной функцией которой является регулирование и контроль биохимических процессов, происходящих в организме человека и животных. Это происходит главным образом в результате особенностей состава и метаболизма нервной ткани. В последнее время, значительно возрос интерес к контролю ключевых функций мозга с помощью пептидов.

Key words:

Было обнаружено достаточно большое количество пептидов, которые в очень низких концентрациях могут воздействовать на нервную ткань, действуя как модуляторы ряда функций, а также действия нейротрансмиттеров, гормонов и фармакологических агентов.

Нервная система - это морфологически и функционально очень сложная система, основной функцией которой является регулирование и контроль биохимических процессов, происходящих в организме человека и животных. Это происходит главным образом в результате особенностей состава и метаболизма нервной ткани. В последнее время, значительно возрос интерес к контролю ключевых функций мозга с помощью пептидов. Было обнаружено достаточно большое количество пептидов, которые в очень низких концентрациях могут воздействовать на нервную ткань, действуя как модуляторы ряда функций, а также действия нейротрансмиттеров, гормонов и фармакологических агентов. Пептиды могут в некоторых случаях изменять поведенческие реакции, они участвуют в механизмах памяти [2]. Принимая во внимание предпочтительную локализацию этих пептидов в ЦНС, они были названы нейропептидами (НП). Пептиды малого и среднего размера относятся к категории нейропептидов - от 2 до 50-60 аминокислотных остатков (а. о.). Гормоны и ряд факторов роста клеток относятся к категории крупных пептидов [3,4]. НП образуется в результате протеолиза крупных пептидов ("мишень"). Они синтезируются в рибосомах, а затем транспортируются в везикулы нервных окончаний, расщепляются протеазами до конечных форм НП и секретируются для нейромедиаторов [5].

Нейропептиды синтезируются не только в гипоталамусе, но и в головном мозге и других частях тела. Синтезируя либерин и статины, гипоталамус стимулирует выработку гормонов гипофиза и проявляется в том, что он воздействует на определенные нейроны головного мозга и другие клетки организма. Таким образом, нейропептиды являются мощными стимуляторами эмоционального поведения, двигательной активности, дыхательного центра и т.д.

В прошлые века мелатонин считался самым загадочным и неоднозначным гормоном. Мелатонин секретируется клетками пинеалоцитов стекловидного тела ночью из триптофана в гидрокситриптофан и серотонин. Затем два фермента, арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза (AA-NAT) и ацетилсеротонин-O-метилтрансфераза (ASMT), образуют мелатонин из серотонина [13]. Организация ритма сна-бодрствования у детей происходит примерно в 6 месяцев, но выработка мелатонина у здорового ребенка начинается в возрасте 3 месяцев

Результаты исследования показывают, что мелатонин модулирует электрическую активность нейронов в головном мозге. Мелатонин обладает свойством воздействовать на ГАМК-ергические, 5HT-ергические и NO/L-аргининовые пути и опосредует нейротрансмиссию глутамата [11]. Научные исследования Ross et al., 2018 г. выявили антиоксидантную и нейрометаболическую свойства мелатонина у детей с эпилепсией. Стюарт и Лайон (2021) предполагают, что проконвульсивные эффекты мелатонина ингибируют рецепторы GAMK A в пирамидных клетках. В 2005 году Hancock et al. в следующем рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании определили, что прием мелатонина (5 мг) при лечении эпилепсии у 31 пациента в возрасте от 8 месяцев до 18 лет привел к снижению частоты приступов. Во время конференции в Риме в 2014 году Bruni et al. даны инструкции и рекомендации по лечению мелатонином детей с нарушениями в развитии нервной системы.

Проблемы со сном у детей, отстающих в психомоторном развитии, могут быть связаны с нарушением секреции мелатонина и снижением чувствительности мелатониновых рецепторов. Обычно нарушения сна являются наиболее распространенными проблемами детского населения. Распространенность проблем со сном в детском возрасте наблюдается от 30 до 40% [11]. Недостаток сна на клеточном уровне усиливает окислительный стресс в гиппокампе и способствует потере синаптической цепи нейронов, что может повлиять на нейрокогнитивные расстройства, особенно на внимание, поведенческие и эмоциональные аспекты развития (Юстина Папроцка, 2018).

В последнее десятилетие мелатонин рассматривался как оптимальный вариант для минимизации неврологических осложнений гипоксически-ишемического повреждения нервной системы [6]. Из-за чрезвычайной чувствительности мозга к продуктам перекисного окисления, свободным радикалам кислорода, развивается окислительный стресс (Стюарт Л.С., 2005 г.;46:473-480). Этот процесс регулируется липидным составом биомембран, а также участвует в синтезе лейкотриенов, простагландинов, метаболизме катехоламинов и влияет на способность мембран проникать и транспортировать через них вещества [11,12]. Наиболее популярными методами оценки перекисного окисления липидов является определение продуктов окисления полиненасыщенных жирных кислот: уровня малонового диальдегида (МДА) и конъюгированных диенов (ДК). Диеновые конъюгаты (ДК) являются токсичными метаболитами, которые повреждают белки, ферменты и нуклеиновые кислоты [9,10].

Антиоксидантная активность мелатонина

Мелатонин вырабатывается в шишковидной железе, сетчатке глаза и, возможно, в некоторых других органах. Функции мелатонина как антиоксиданта включают; а) прямое удаление свободных радикалов, б) стимуляцию антиоксидантных ферментов, в) повышение эффективности митохондриального окислительного фосфорилирования (тем самым снижая образование свободных радикалов) и г) увеличение эффективности других антиоксидантов. Могут быть и другие функции мелатонина, еще не обнаруженные, которые усиливают его способность защищать от молекулярного повреждения токсическими реагентами на основе кислорода и азота. Многочисленные исследования подтвердили способность как физиологических, так и фармакологических концентраций мелатонина защищать от разрушения свободные радикалы [3,4,5].

В современной медицине в некоторых исследованиях мелатонин во многих случаях используется для снижения окислительного стресса. Это было достигнуто различными способами; путем прямой нейтрализации типов активного кислорода и активных форм азота и косвенной стимуляции антиоксидантных ферментов, одновременно подавляя активность окислительных ферментов.

Результаты исследования показывают, что мелатонин и его метаболиты обладают мощным антиоксидантным и противовоспалительным действием, которые защищают главным образом ядерную и митохондриальную ДНК во всех клетках [11,12].

Считается, что его антиоксидантное действие намного сильнее, чем у витаминов Е и С, а также глутатиона. Молекула может захватывать до 10 АФК (активных форм кислорода) по сравнению с классическими антиоксидантами, которые нейтрализуют одну или менее АФК (9). Защитный эффект мелатонина заключается в повышении активности антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (К) и глутатионпероксидазу (ГПО), путем увеличения экспрессии вышеупомянутых ферментов [7,8]. Кроме того, мелатонин расположен на поверхности клеточных мембран вблизи полярных головок фосфолипидов, следовательно, защищая клеточные мембраны от окисления. Изменяя текучесть мембран, он удаляет радикалы до того, как они повредят липиды и белки клеточной мембраны. Мелатонин не обладает прооксидантными свойствами [7].

Мелатонин действует как поглотитель свободных радикалов и как непрямой антиоксидант. Он удаляет гидроксильные радикалы, образующиеся в результате реакции Фентона, и уменьшает перекисное окисление липидов в головном мозге, а также блокирует токсичность, вызванную синглетным кислородом. Исследования на крысах с индуцированным инсультом и удаленными шишковидными железами показали, что прием мелатонина в дозе 5 мг кг⁻¹ в начале реперфузии приводил к улучшению состояния животных. Наблюдалось уменьшение ишемизированных участков в сером веществе и белом мозге, а также уменьшение воспалительной реакции, уменьшился отек мозга. Кроме того, современные исследования показывают защитное действие мелатонина на глиальные клетки [5].

Мелатонин может служить потенциальным терапевтическим поглотителем свободных радикалов (гидроксильные радикалы, перекись водорода, синглетный кислород) и антиоксидантом широкого спектра действия (активация антиоксидантных путей; супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) [7].

У детей после гипоксическо-ишемического повреждения головного мозга часто развиваются нарушения циркадного ритма. Исследования Яна и других доказали секреции

мелатонина из эпителиальных клеток нарушается после гипоксического повреждения нервной системы [6]. Они предположили, что miR-325-3p (микро-РНК) может играть роль потенциального понижающего регулятора AANAT-ограничивающего скорость фермента для синтеза мелатонина (Юстина Папроцка, 2018).

Венкатараман и соавт. (2020г.) результаты исследования показали, что мелатонин значительно уменьшает повреждение нейронов во время окислительного стресса, вызванного воздействием нейротоксинов, за счет повышения активности антиоксидантных ферментов, таких как общая супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГПО). Как упоминалось ранее, было обнаружено, что мелатонин вызывает снижение содержания общего перекисного окисления и малонового альдегида.

Али Х., Элмахди Х., Эль-Диб М. и др. результаты исследования показали, что раннее введение мелатонина доношенным новорожденным с асфиксией возможно и может облегчить травму головного мозга (J Perinatol 35, 186-191 (2015)). В тринадцати рандомизированных клинических исследованиях приняли участие 902 новорожденных, получавших шесть комбинированных препаратов: эритропоэтин сульфат магния, мелатонин (МТ), топирамат, ксенон и дарбэпоэтин альфа. Результаты всех сравнений не были статистически значимыми, за исключением МТ: отношение шансов = 6,67, 95% доверительный интервал = 1,14–38,83; однако общее качество доказательств было низким из-за небольшого размера выборки. Согласно данным гипотермия в сочетании с МТ может снижать нарушений развития нервной системы.

Таким образом, антиоксидантное действие мелатонина основано на его прямой и непрямой индукции антиоксидантных ферментов. Было показано, что эти механизмы действия мелатонина связаны с его онкостатическим, иммуномодулирующим, омолаживающим и нейропротекторным эффектами.

Вышеупомянутый эффект мелатонина будет свидетельствовать о том, что он является одним из самых мощных антиоксидантов.

Список литературы:

1. Madjidova Yakuthon Nabieva, Babadjanova Umida Tadjimuratovna et al. Erythrocyte And Plasma Markers Of The Oxidative System In Children With Affective Respiratory Paroxysms. (2022). Journal of Pharmaceutical Negative Results, 4182-4185.
2. Reiter R. J. et al. Melatonin defeats neurally-derived free radicals //J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – Т. 6. – С. 5-22.
3. Reiter R. J. et al. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression //Annals of medicine. – 2012. – Т. 44. – №. 6. – С. 564-577.
4. Reiter R. J. et al. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin //Critical reviews in biochemistry and molecular biology. – 2009. – Т. 44. – №. 4. – С. 175-200. 227
5. Reiter R. J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions //Endocrine reviews. – 1991. – Т. 12. – №. 2. – С. 151-180.
6. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. Ann N Y Acad Sci. 2001 Jun;939:200-15. PMID: 11462772.
7. Tyazhka O.V., Zagorodnya Ya. M. The state of lipid peroxidation and antioxidant system in children of different ages. Perinatology and pediatrics. № 2. 2016. pp. 101–105. <https://doi.org/10.15574/PP.2016.66.101>

8. Steward LS, Leung LS. Hippocampal melatonin receptors modulate the seizure threshold. *Epilepsia*. 2005;46:473-480
9. Vinogradova I., Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens // *Biogerontology*. – 2013. – T. 14. – №. 4. – C. 401-409.
10. Vivekananthan D. P. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials // *The Lancet*. – 2003. – T. 361. – №. 9374. – C. 2017-2023. 232
11. Wade A. G. et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety // *BMC medicine*. – 2010. – T. 8. – №. 1. – C. 51.
12. Wade A. G. et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short-and long-term response // *Current medical research and opinion*. – 2011. – T. 27. – №. 1. – C. 87- 98.
13. Waldhauser F. et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1988. – T. 66. – №. 3. – C. 648-652.

CENTRAL ASIAN
STUDIES